MARBURG 1965

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. P. Gedigk

Licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die Auswirkungen einer akuten kurzfristigen Coronarinsuffizienz auf die Rattenleber

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Bärbel Voigt
aus Marburg/Lahn

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. P. Gedigk

Licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die Auswirkungen einer akuten kurzfristigen Coronarinsuffizienz auf die Rattenleber

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Bärbel Voigt
aus Marburg/Lahn

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 13.12.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.med. O.BRAUN-FALCO
Referent: Privatdozent Dr.med. G.KORB
Correferent: Prof. Dr.med. P.GEDIGK

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 5

II. Material und Methodik

1. Tierversuche 5

2. Histologische Methoden 8

III. Versuchsergebnisse

1. Einmalige Aludrininjektion 9

2. Mehrmalige Aludrininjektion
im Abstand von 2 Stunden 13

3. Mehrmalige Aludrininjektion
im Abstand von 24 Stunden 16

IV. Diskussion

1. Die Befunde im Herzmuskel 17

2. Die Befunde in der Leber 19

3. Vergleich der Herz- und Leberveränderungen 20

4. Deutung der Leberbefunde 21

V. Zusammenfassung 25

Literaturverzeichnis 26

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0014

Licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die Auswirkungen einer akuten kurzfristigen Coronarinsuffizienz auf die Rattenleber.

I. Einleitung:

Zahlreiche Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufes führen zu einer primären oder sekundären Insuffizienz des rechten Herzventrikels. Dadurch bildet sich einmal häufig durch eine herabgesetzte O_2-Sättigung des Blutes in den Lungen eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypoxämie aus, außerdem entsteht eine Blutstauung im großen Kreislauf. Beide Vorgänge können die Leberfunktion beeinträchtigen, so daß Leberschäden im Gefolge einer Rechtsherzinsuffizienz keine Seltenheit sind (BÜCHNER 1939; CLARKE 1950; EGELI 1956; HARASZTI 1960; KETTLER 1958; LINZBACH 1960; LYTHY 1925; MEESSEN 1937; MOSCHCOWITZ 1952; PAUL u. Mitarb. 1957; POPPER 1961; SCHERLOCK 1951).

Trotz der Bedeutung solcher Leberparenchymveränderungen vermißt man in der Literatur experimentell untermauerte Angaben über zeitliche und morphologische Beziehungen zwischen dem Beginn und dem Ausmaß einer Herzmuskelschädigung - insbesondere einer experimentell gesteuerten Rechtsherzinsuffizienz - und dem Ablauf der morphologisch erfaßbaren Auswirkungen auf die Leber. Aus diesem Grunde schien es lohnenswert, entsprechende Untersuchungen vorzunehmen. Dabei interessierten uns die Fragen zu welchem Zeitpunkt nach einer akuten kurzfristigen Coronarinsuffizienz Leberparenchymveränderungen auftreten und ob Beziehungen zwischen der Ausdehnung von Herzmuskelnekrosen und der Art der Leberparenchymschädigung bestehen.

II. Material und Methodik:

1. Tierversuche:

In Anlehnung an Untersuchungen von KORB und TOTOVIC (1963) wurden bei Ratten durch eine subkutane Injektion einer hohen Aludrindosis eine kurzfristige Coronarinsuffizienz erzeugt. Die genannten Autoren konnten nachweisen, daß zunächst im linken Ventrikel, danach als Zeichen für eine Rechtsherzinsuffizienz auch

im rechten Ventrikel herdförmige Myocardnekrosen entstehen.

Aludrin (Isoproterenolsulfat) ist ein synthetisches Adrenalin= derivat, das ähnlich wie das Isuprel (Isoproterenolhydrochlo= rid) eine Dilatation der peripheren Blutgefäße, eine Steigerung der Herzarbeit (MOELLER 1961) und eine Erweiterung der Coronar= arterien (LANDS u. Mitarb. 1947, RONA 1959, KAHN u. CHAPPEL 1961) herbeiführt. Bei geringen Aludrinmengen kann die Auswir= kung der peripheren Gefäßdilatation durch die Mehrarbeit des Herzens ausgeglichen werden (LANDS u. Mitarb. 1947). Jede Über= dosierung bewirkt dagegen eine schwere Hypotonie (AVIADO u. Mitarb. 1958), die in Verbindung mit einem vermehrten Sauer= stoffbedarf des Herzmuskels (WINTERSCHEIDE u. Mitarb. 1963) zu einer Coronarinsuffizienz führt. Die Ausdehnung der morpholo= gisch erkennbaren Herzmuskelveränderungen kann durch die inji= zierte Aludrinmenge gut gesteuert werden.

46 Ratten erhielten eine ein- oder mehrmalige Dosis von 75 mg Aludrin pro kg Körpergewicht, gelöst in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung subkutan injiziert. Nach unterschiedlich langen Zeiträumen (Tabelle) wurden die Tiere durch Nackenschlag ge= tötet.

Tabelle 1

Zahl d. Tiere	Aludrinmenge	getötet nach
2	1mal 75 mg/kg	1 Std.
1	1mal 75 mg/kg	2 Std.
2	1mal 75 mg/kg	3 Std.
2	1mal 75 mg/kg	4 Std.
1	1mal 75 mg/kg	6 Std.
2	1mal 75 mg/kg	8 Std.
1	1mal 75 mg/kg	12 Std.
1	1mal 75 mg/kg	15 Std.
2	1mal 75 mg/kg	24 Std.
2	1mal 75 mg/kg	48 Std.
2	1mal 75 mg/kg	4 Tage
2	1mal 75 mg/kg	7 Tage
2	1mal 75 mg/kg	3 Wochen
2	3mal 75mg/kg i.Abst.v.2Std.	8 Std. nach d.Erstinj.
2	5mal 75mg/kg " " " "	24 Std. " " "
2	5mal 75mg/kg " " " "	48 Std. " "
2	5mal 75mg/kg " " " "	6 Tage " " "
2	5mal 75mg/kg " " " "	13 Tage " " "
2	5mal 75mg/kg " " " "	3 Wochen " "
2	2mal 75mg/kg i.Abst.v.24Std.	48 Std. " " "
2	3mal 75mg/kg " " " "	3 Tage " " "
2	4 mal 75mg/kg " " "	4 Tage " " "
2	5mal 75mg/kg " " " "	6 Tage " " "
2	5mal 75mg/kg " " " "	13 Tage " " "
2	5mal 75 mg/kg" " " "	3 Wochen " "

2. Histologische Methoden:

Sofort nach dem Tode wurden jeweils von dem Herz und der Leber mit der Messertiefkühlmethode unfixierte Schnitte hergestellt. Daneben gelangten auch in 10%igem Formalin fixierte Gewebs= stückchen zur Untersuchung.

A. Lichtmikroskopische Untersuchungen:

Fixierte und unfixierte (Messertiefkühlmethode) Schnitte aus beiden Herzventrikeln und der Leber wurden in üblicher Weise mit Haematoxylin-Eosin und Sudan III/IV gefärbt (ROMEIS 1943).

B. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen:

Das Fluoreszenzmikroskop bestand aus einem Zeiss-Standard-Mi= kroskop, das mit einem HBO 200 Quecksilberhöchstdruckbrenner ausgerüstet war. Die Filterkombination bestanden aus BG 12 und OG 1 Filtern.

a) Fluorochromierung mit Astraphosphin (APH):

Unfixierte Schnitte kurz wässern; 10 Minuten mit einer wäss= rigen Astraphosphin-Lösung einer Konzentration von 1:1.000 färben; 5 - 10 Minuten mit einer Mischung von Leitungswasser und dest. Wasser spülen, eindecken und mit Paraffin umranden.

Ergebnis: Zellen und Gewebe zeigen eine gleichmäßige schwache, olivgrüne Sekundärfluoreszenz. Zellkerne stellen sich nicht dar. Selbst kleinste Ansammlungen von Fettröpfchen sind durch eine intensive hellgrüne Sekundärfluoreszenz gut zu erkennen.

b) Fluorochromierung mit Acridinorange (AO):

Unfixierte Schnitte 5 - 10 Minuten in eine farbstoffreie hyper= tonische Michaelis-Puffer-Lösung eines pH-Wertes von 6,7 ein= bringen (20 ml Stamm-Lösung, 8 ml 0,85%iges NaCl, 26 ml n/10 HCl).

10 Minuten mit Acridinorange färben (Konzentration 1:10.000, mit hypertonem Michaelis-Puffer auf pH 6,7 eingestellt); 10 Mi= nuten in hypertonischer Michaelis-Puffer-Lösung spülen, ein= decken und mit Paraffin umranden.

Ergebnis: Herzmuskelzellen leuchten gelbgrün, wobei die Sekundärfluoreszenz vorwiegend von den Myofibrillen ausgeht. Die Querstreifung stellt sich nicht dar. Die Zellkerne besitzen eine gelbe, die Nucleolen eine orangerote Sekundärfluoreszenz. Kollagene Fibrillen sind z.T. grün z.T. mehr bräunlich gefärbt,

In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß geschädigte Herzmuskelzellen zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach einer Acridinorangefluorochromierung durch eine Änderung der Sekundärfluoreszenz nach Grün gut zu erkennen sind (HECHT, KORB u. DAVID 1961, KORB 1962, KORB u. KNORR 1962, KORB u. TOTOVIC 1963).

Die Leberzellen besitzen eine gelbgrüne Cytoplasmafluoreszenz, von der sich orangerote Schollen und Granula abheben. Sie sind mit cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren identisch (ARMSTRONG 1956, SCHÜMMELFEDER 1957). Die Zellkerne sind gelb gefärbt, das Bindegewebe der periportalen Felder leuchtet grün, die Epithelien der Gallengänge sind durch ein schwach grünlich leuchtendes Cytoplasma und gelbgrün gefärbte Kerne gekennzeichnet.

III. Versuchsergebnisse: (siehe auch Tabelle 2)

1. Einmalige Aludrininjektion (75 mg Aludrin/kg Körpergewicht)

Nach 1 Stunde:

Lichtmikroskopisch (Lm): In der inneren, d.h. der endocardnahen Hälfte des linken Ventrikels sind die interstitiellen Räume herdförmig erweitert.

In der Leber sind keine wesentlichen krankhaften Befunde zu erkennen.

Fluoreszenzmikroskopisch (Fm): In der inneren Hälfte des linken Ventrikels stellen sich vereinzelte feintropfig verfettete Muskelzellen dar. Sie weisen z.T. nach einer Acridinorangefluorochromierung eine grüngelbliche Sekundärfluoreszenz des Cytoplasmas auf.

In der Leber sind bevorzugt in der Intermediärzone wenige, spärlich verfettete Leberzellen vorhanden.

Nach 2 Stunden:

Lm: Die Erweiterung interstitieller Räume im Bereich des linken Ventrikels hat zugenommen. Vereinzelte Muskelzellen zeigen hier eine geringgradig vermehrte Eosinophilie.

In der Leber sind keine wesentlichen krankhaften Veränderungen zu erkennen.

Fm: Im Herzmuskel stellen sich, bevorzugt in der inneren Hälfte des linken Ventrikels, mehrfach Einzelzell- und Gruppenzellnekrobiosen dar. Sie sind durch eine grünliche Sekundärfluoreszenz und eine Vergröberung der Myofibrillen gekennzeichnet.

In der Leber sind die Zellen der Intermediärzone, stellenweise auch die der Peripherie geringgradig feintropfig verfettet.

Nach 3 Stunden:

Lm: In der inneren Schicht des linken Ventrikels fallen einzelne Muskelzellen aber auch kleine Muskelzellgruppen durch eine deutlich gesteigerte Eosinophilie auf. Die Myofibrillen heben sich in diesen Zellen oft kaum noch ab. Häufig ist gleichzeitig eine homogene Umwandlung des Cytoplasmas eingetreten.

In der Leber sind die Sinusoide in den zentralen Läppchenabschnitten erweitert und prall mit Erythrocyten gefüllt. Besonders in der intermediären Zone zeigen disseminiert verstreute Leberzellgruppen eine feintropfige Verfettung.

Fm: In der inneren Schicht des linken Ventrikels stellen sich unterschiedlich große Bezirke dar, in denen die Muskelzellen nach einer Acridinorangefluorochromierung eine grüne Sekundärfluoreszenz angenommen haben. In der Umgebung sind größere Bezirke feintropfig verfettet.

Die Leber weist eine geringgradige diffuse, feintropfige Leberzellverfettung auf, die an der Peripherie stärker ausgeprägt ist.

Nach 4 Stunden:

Lm: Weder im Herzmuskel noch in der Leber sind wesentliche Unterschiede gegenüber den Befunden nach 3 Stunden zu erheben.

Fm: Erstmalig lassen sich jetzt auch im rechten Ventrikel fein-

tropfig verfettete Muskelzellgruppen und Muskelzellen mit einer grünen Sekundärfluoreszenz nachweisen.

Die Leber zeigt eine diffuse, mäßiggradige, mitteltropfige Verfettung, die in den zentralen Läppchenanteilen weniger deutlich ausgeprägt ist als in den übrigen Zonen.

Nach 6 Stunden:

Lm: Im linken, aber auch im rechten Ventrikel sind einzelne oder herdförmige Herzmuskelzellnekrosen festzustellen. Sie sind durch eine vermehrte Eosinophilie und eine vorwiegend homogene, teils aber auch schollige Umwandlung des Cytoplasmas, sowie einen Kernverlust gekennzeichnet. In ihrer Umgebung sind Muskelzellen feintropfig verfettet.

In der Leber stellt sich eine diffuse mäßiggradige Verfettung dar. Nach wie vor ist in den Läppchenzentren eine Blutstauung zu erkennen.

Fm: In beiden Ventrikeln des Herzens sind unterschiedlich große Untergangsgebiete vorhanden. In diesen Bezirken ist es ab und zu zu einer Vermehrung der ortsständigen Bindegewebszellen gekommen.

Die Leber zeigt eine diffuse mäßiggradige mitteltropfige Verfettung.

Nach 8 Stunden:

Lm: Im Bereich der Herzmuskelnekrosen sind unterschiedlich dichte Ansammlungen von Fibroblasten vorhanden.

Die Leberzellen sind diffus mäßiggradig und mitteltropfig verfettet. Im Vergleich zu Kontrollschnitten erscheint die Basophilie des Cytoplasmas allgemein vermindert.

Fm: Im Herzmuskel ergeben sich fluoreszenzmikroskopisch keine Unterschiede gegenüber den lichtmikroskopisch erfaßbaren Veränderungen.

Die Leber weist eine ausgeprägte diffuse und fein- bis mitteltropfige Verfettung auf. Der Gehalt an cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren ist deutlich vermindert.

Nach 12 Stunden:
Lm: Die nekrotischen Herzmuskelzellen haben sich vielfach in unterschiedlich große Schollen aufgelöst. In ihrer Umgebung sind dichte Ansammlungen von Fibroblasten und Histiocyten vorhanden. In den erhaltenen Gebieten ist nur noch eine sehr spärliche herdförmige Verfettung der Muskelzellen nachweisbar.

Neben einer zentralen Blutstauung zeigt die Leber weiterhin eine diffuse mäßiggradige mitteltropfige Verfettung und eine Verminderung der Cytoplasmabasophilie.
Fm: Keine Abweichungen gegenüber den lichtmikroskopischen Befunden.

Nach 15 Stunden:
Lm und Fm: Gleiche Befunde wie nach 12 Stunden.

Nach 24 Stunden:
Lm: Nur sehr vereinzelt sieht man im Bereich unterschiedlich großer herdförmiger Ansammlungen von Fibroblasten, Reste nekrotischer Muskelzellen.

In der Leber ist nach wie vor in den Läppchenzentren eine Blutstauung zu erkennen. Während die zentralen Läppchenanteile nahezu fettfrei sind, sind die Leberzellen der peripheren und intermediären Zone weiterhin diffus und mitteltropfig verfettet. Die Basophilie des Cytoplasmas ist wieder deutlicher ausgeprägt.

Fm: Keine Abweichungen gegenüber den lichtmikroskopischen Befunden.

Nach 48 Stunden:
Lm: In beiden Ventrikeln sind teils herd- teils streifenförmige Fibroblastenansammlungen vorhanden.

In der Leber stellt sich in den peripheren und intermediären Zonen eine mäßiggradige fein- bis mitteltropfige Verfettung dar.

Fm: Keine Abweichungen gegenüber den lichtmikroskopischen Befunden.

Nach 4 Tagen:
Lm und Fm: Im Herzmuskel sieht man meist schmale streifenförmi=

ge Ansammlungen von Fibrocyten.

In der Leber liegt nach wie vor eine zentrale Blutstauung und eine mäßiggradige, vornehmlich mitteltropfige Verfettung der peripheren und intermediären Läppchenzonen vor.

Nach 7 Tagen:
Lm und Fm: Im Bereich der Fibrocytenansammlungen lassen sich neugebildete kollagene Fasern nachweisen.

In der Leber trifft man lediglich in der Intermediärzone auf kleine Gruppen feintropfig verfetteter Leberzellen. Eine Blut= stauung läßt sich nicht mehr nachweisen.

Nach 3 Wochen:
Lm und Fm: Im Herzmuskel stellen sich nur wenige, meist strei= fenförmige kleine Narben dar.

In der Leber trifft man in der Intermediärzone auf vereinzelte feintropfige Leberzellen.

2. Mehrmalige Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden (je 75 mg Aludrin/kg Körpergewicht).

Nach 8 Stunden (3 Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden):
Lm und Fm: In den endocardnahen Hälften des linken und des rech= ten Ventrikels sind die interstitiellen Räume in weiten Strek= ken herdförmig erweitert. In diesen Zonen trifft man auf unter= schiedlich große Gruppen nekrotischer Herzmuskelzellen. In der Umgebung ist das Myocard jeweils fein- bis mitteltropfig verfet= tet.

In der Leber sind die Sinusoide bevorzugt in den zentralen Läpp= chenanteilen straßenförmig, jedoch auch bis zur Peripherie rei= chend, erweitert und prall mit Blut gefüllt. Außerdem liegt eine diffuse mittel- bis grobtropfige Leberzellverfettung vor, die mit einer Verminderung der Cytoplasmabasophilie einhergeht.

Nach 24 Stunden (5 Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden):
Lm und Fm: In der inneren Schicht beider Ventrikel sind herdför=

Tabelle 2

Übersicht über die Veränderungen nach einer einmaligen Injektion von 75 mg Aludrin/kg Körpergewicht

	getötet nach: 1 Std.		2 Std.		3 Std.		4 Std.		6 Std.		8 Std.		12 Std.		15 Std.		24 Std.		48 Std.		4 Tage		7 Tage		3 Wochen	
Leber																										
Fett peripher			(+)		++		++		++		+++		+++		+++		+++		++		++					
Fett intermed.	(+)		+		+		++		++		+++		+++		+++		++		++		++		+		(+)	
Fett zentral					+		+		++		+++		+++		++		+									
Stauung					+		+		+		+		+		+		+		+		+					
Herz Ventrikel	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re
Nekro=biosen	+		++		++		++	+																		
Nekrosen									++	++	++	++	++	++	++	++	+	+								
Bindege=webszell=reaktion											+	+	++	++	++	++	+++	+++	++	++	+	+				
Narben																							+	+	+	+

mige Herzmuskelzellnekrosen vorhanden, die z.T. bereits schollig zerfallen. Mehrfach stellen sich hier Wucherungen ortsständiger Bindegewebszellen dar.

In der Leber liegt weiterhin eine ausgeprägte Blutstauung vor. Gleichzeitig ist eine diffuse fein- bis mitteltropfige Verfettung der peripheren und der intermediären Läppchenanteile zu beobachten.

Nach 48 Stunden (5 Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden):
Lm und Fm: Die herdförmigen Herzmuskelzellnekrosen im Bereich beider Ventrikel sind weitgehend durch gewucherte Fibroblasten ersetzt.

In der Leber hat sich die Stauung deutlich zurückgebildet; nach wie vor erkennt man in den intermediären und peripheren Läppchenanteilen eine fein- bis mitteltropfige Verfettung, Die Basophilie des Cytoplasmas ist weiterhin vermindert.

Nach 6 Tagen (5 Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden):
Lm und Fm: In der inneren Schicht beider Ventrikel sind verhältnismäßig kleine herd- und streifenförmige Ansammlungen von Fibrocyten nachweisbar.

In der Leber sind nur noch im Bereich der Läppchenzentren erweiterte und prall mit Blut gefüllte Sinusoide vorhanden. Lediglich in den intermediären Läppchenzonen trifft man auf feintropfig verfettete Leberzellen. Die Basophilie des Cytoplasmas ist jetzt wieder normal ausgeprägt.

Nach 13 Tagen (5 Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden):
Lm und Fm: Besonders in der inneren Hälfte beider Ventrikel sind kleine streifenförmige Narben vorhanden.

In der Leber läßt sich keine Blutstauung mehr feststellen. Zellgruppen der intermediären Zonen sind geringgradig fein- bis mitteltropfig verfettet.

Nach 3 Wochen (5 Aludrininjektionen im Abstand von 2 Stunden):
Lm und Fm: Im Herzmuskel sind kleine, schmale Vernarbungen zu erkennen.

Die Leber weist keine wesentlichen krankhaften Veränderungen auf.

3. Mehrmalige Aludrininjektionen im Abstand von 24 Stunden (75 mg Aludrin/kg Körpergewicht):

Nach 48 Stunden (2 Aludrininjektionen im Abstand von 24 Std.)
Lm und Fm: In der inneren, d.h. der endocardnahen Hälfte beider Ventrikel sieht man kleine Herde zerfallender Herzmuskelzellnekrosen, in deren Bereich bereits Wucherungen ortsständiger Bindegewebszellen eingetreten sind.

In der Leber sieht man neben einer vorwiegend zentralen Blutstauung eine mäßiggradige feintropfige Verfettung der Leberzellen in den peripheren und intermediären Zonen. Die Basophilie des Cytoplasmas ist allgemein vermindert.

Nach 3 Tagen (3 Aludrininjektionen im Abstand von 24 Std.)
Lm und Fm: Im Herzmuskel sind in beiden Ventrikeln unterschiedlich große herd- und streifenförmige Ansammlungen von Fibroblasten und Fibrocyten zu sehen. Nur sehr vereinzelt sind Reste nekrotischer Muskelzellen anzutreffen.

In der Leber liegt weiter eine zentrale Blutstauung vor. Die peripheren und intermediären Läppchenanteile sind mäßiggradig feintropfig verfettet. Die Basophilie des Cytoplasmas erscheint noch vermindert.

Nach 4 Tagen (4 Aludrininjektionen im Abstand von 24 Std.)
Lm und Fm: In beiden Ventrikeln sind unterschiedlich große Fibroblasten und Fibrocytenherde zu erkennen.

In der Leber trifft man auf eine nur noch geringgradig ausgeprägte zentrale Blutstauung. Besonders in den intermediären Zonen, aber auch in der Läppchenperipherie sind die Leberzellen geringgradig feintropfig verfettet.

Nach 6 Tagen (5 Aludrininjektionen im Abstand von 24 Std.)
Lm und Fm: In beiden Ventrikeln sind kleine streifen- und herdförmige Fibrocytenansammlungen nachweisbar.

In der Leber stellt sich eine geringe zentrale Blutstauung dar. Nur in den intermediären Läppchenzonen sind die Leberzellen noch geringgradig verfettet. Die Basophilie des Cytoplasmas zeigt keine Unterschiede gegenüber den Kontrollschnitten.

Nach 13 Tagen (5 Aludrininjektionen im Abstand von 24 Std.):
Lm und Fm: In beiden Ventrikeln sind vereinzelte kleine herd- und streifenförmige Narben zu sehen.

In der Leber sind, besonders in den intermediären Zonen, kleine Gruppen feintropfig verfetteter Leberzellen vorhanden. Eine Blutstauung läßt sich nicht mehr nachweisen.

Nach 3 Wochen (5 Aludrininjektionen im Abstand von 24 Std.):
Lm und Fm: Im Herzmuskel finden sich kleine herd- und streifenförmige Narben.

Bis auf vereinzelte feintropfig verfettete Leberzellen in den intermediären Läppchenzonen sind in der Leber keine wesentlichen krankhaften Veränderungen vorhanden.

Unabhängig von den näher beschriebenen Befunden konnten besonders im fixierten Material regelmäßig sog. "fettfreie Vakuolen" im Cytoplasma der Leberzellen festgestellt werden. Die Zahl und Ausdehnung stand in direktem Verhältnis zur Verfettung. Da sich jedoch im Vergleich mit unfixierten und mit Astraphosphin fluorochromierten Schnitten zeigte, daß viele dieser Vakuolen Fett enthielten, muß angenommen werden, daß ein großer Teil der scheinbar "fettfreien Vakuolen" doch mit Fettablagerungen identisch ist und vielleicht bei der Sudanfärbung nicht erfaßt wurde. Bei dieser Sachlage wurden derartige Vakuolen bei der Beschreibung nicht berücksichtigt.

IV. Diskussion:

1. Welche morphologischen Befunde treten nach einer hohen Aludrininjektion am Herzmuskel auf?

Die Untersuchungen bestätigen, daß durch eine subkutane Injektion einer größeren Aludrindosis im Herzmuskel der Ratte mit

großer Regelmäßigkeit herdförmige Nekrosen entstehen. Bei einer Acridinorangefluorochromierung zeigen bereits eine Stunde nach einer einmaligen Injektion vereinzelte kleine Muskelzellgruppen in der inneren, d.h. der endocardnahen Hälfte des linken Ventrikels eine Änderung der Sekundärfluoreszenz nach Grün, die als sicheres Zeichen für eine Nekrobiose angesehen wird.(HECHT, KORB u. DAVID 1961, KORB u. TOTOVIC 1963). Wie KRUG (1965) inzwischen nachwies, ist Grünfluoreszenz vornehmlich durch eine Änderung des Zell-pH-Wertes zur alkalischen Seite hin bedingt.

In den nächsten Stunden vergrößern sich die Herde, weitere treten neu hinzu. Sie sind jetzt in unfixierten Schnitten auch lichtoptisch durch eine gesteigerte Eosinophilie und ein deutliches interstitielles Oedem zu erkennen. In den veränderten Muskelzellen tritt gleichzeitig eine homogene, seltener eine schollige Umwandlung des Cytoplasmas ein. 4 Stunden nach einer einmaligen Injektion lassen sich erstmalig auch in der inneren Schicht des rechten Ventrikels entsprechende herdförmige regressive Muskelzellveränderungen nachweisen. Nach 6 Stunden stellen sich vielfach in den geschädigten Muskelzellen keine Kerne mehr dar. Ab und zu findet man im Bereich der Herde eine Wucherung ortsständiger Mesenchymzellen, die schnell an Dichte und Ausdehnung zunimmt. Nach 12 Stunden beginnt ein großer Teil der veränderten Muskelzellen in unterschiedlich große Schollen zu zerfallen. Bereits nach 48 Stunden lassen sich kaum noch Reste nekrotischer Muskelzellen nachweisen; es sind jetzt nur noch teils streifenförmige teils herdförmige Fibroblastenansammlungen vorhanden. Nach 7 Tagen stellen sich in der Umgebung der gewucherten Bindegewebszellen neugebildete kollagene Fibrillen dar. Nach 3 Wochen weisen nur noch auffallend kleine Narben auf die vorangegangene Herzmuskelschädigung hin. Bei mehrmaligen Injektionen stellt sich im wesentlichen ein gleicher Ablauf dar, worauf bereits KORB und TOTOVIC (1963) hinwiesen.

Durch eine oder mehrere hohe Aludrininjektionen entstehen also im Herzmuskel der Ratte erst im linken, später auch im rechten Ventrikel vornehmlich in der inneren, d.h. der endocardnahen Myocardhälfte herdförmige Nekrosen, von denen nur die Muskelzellen betroffen werden. Die Zellen des Interstitiums bleiben erhalten; sie beginnen frühzeitig zu wuchern und sind offen=

sichtlich bei der Beseitigung nekrotischer Zelltrümmer beteiligt. Später leiten sie eine Verhärtung ein. Damit liegen Vorgänge vor, die nach den Untersuchungen BÜCHNERS (1939) als Folgen der Coronarinsuffizienz anzusehen sind. Diese Schlußfolgerung wurde inzwischen auch durch elektronenmikroskopische Befunde wahrscheinlich gemacht (KORB 1965).

2. Welche Veränderungen entstehen in der Leber nach einer hohen Aludrininjektion?

Die in der Leber auftretenden Veränderungen sind im wesentlichen durch eine Verfettung der Leberzellen und eine Blutstauung gekennzeichnet. Zelluntergänge konnten bei der angegebenen Versuchsanordnung nicht beobachtet werden. Nach den Angaben POPPERS (1961) sind in der Rattenleber normalerweise in den Leberzellen keine Fetteinlagerungen vorhanden, was wir durch Kontrolluntersuchungen (kein Aludrin) bestätigen können. Danach stellen sich die ersten Veränderungen bereits 1 - 2 Stunden nach der Aludrininjektion dar. Man beobachtet eine zunehmende, nicht sehr ausgeprägte Verfettung der Intermediärzone, die stellenweise auf die Läppchenperipherie übergreift. Nach 3 Stunden ist eine zentrale Blutstauung zu erkennen. Die Leber zeigt dann eine diffuse feintropfige Verfettung, die peripher deutlicher ausgeprägt ist als in den zentralen Läppchenanteilen. In den nächsten Stunden geht die diffuse feintropfige Verfettung in eine diffuse mitteltropfige Verfettung über, die 8 Stunden nach der Injektion einen Höhepunkt erreicht. Zu diesem Zeitpunkt erscheint der Gehalt an cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren in der Leberzelle vermindert. Dieser Zustand, der weiterhin mit einer zentralen Blutstauung einhergeht, bleibt bis 24 Stunden nach der Injektion nahezu konstant. Dann schwinden die Fettablagerungen zunächst in den zentralen Läppchenanteilen. Bei der Beurteilung des cytoplasmatischen Ribonucleinsäuregehaltes stellen sich im Vergleich zu den Kontrollschnitten keine Abweichungen mehr dar. In den nächsten Tagen bildet sich auch die Verfettung in der Läppchenperipherie zurück. Am längsten sind verfettete Leberzellen in der Intermediärzone vorhanden. Eine zentrale Blutstauung läßt sich bis zum 4. Tag nach der Injektion nachweisen.

Nach mehrmaliger Aludrininjektion zeigt die Leber - genauso wie der Herzmuskel - keine wesentlichen Abweichungen von dem geschilderten Verlauf. Es kommt also nicht zu einer Zunahme der Blutstauung und der Verfettung.

3. Vergleich der Herz- und Leberveränderungen:

Prüft man die zeitlichen Verhältnisse, so kann man feststellen, daß synchron mit den ersten lichtmikroskopisch erfaßbaren Herzmuskelveränderungen auch eine geringe Leberzellverfettung in der Intermediärzone zu beobachten ist. Mit der Vergrößerung und dem neuen Auftreten herdförmiger Herzmuskelzellennekrobiosen dehnt sich die Verfettung in der Leber auch auf die übrigen Läppchenanteile aus, wobei die zentralen Abschnitte am spätesten verfetteten. Kurz vor dem Zeitpunkt, in dem auch im rechten Herzventrikel Nekrobiosen auftreten, lassen sich in der Leber die Zeichen einer zentralen Blutstauung feststellen, gleichzeitig nimmt der Grad der Verfettung von diesem Zeitpunkt an weiter deutlich zu. Die Blutstauung ist ebenso wie die Verfettung in der Leber am stärksten ausgeprägt, wenn im Herzmuskel ein nekrotischer Verfall der geschädigten Muskelzellen einsetzt. Gleichzeitig ist eine Verminderung der cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren in den Leberzellen zu beobachten. Mit dem Ersatz der Herzmuskelzellumtergänge durch Fibroblasten schwindet die Leberzellverfettung im Bereich der Läppchenzentren; gleichzeitig bildet sich die Blutstauung in der Leber rasch zurück, der Gehalt an cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren normalisiert sich. Mit der Ausbildung kleinerer umschriebener Herzmuskelnarben schwindet die Verfettung erst in den intermediären Anteilen der Leberläppchen.

Damit stellen sich also deutliche zeitliche Beziehungen zwischen dem Ablauf der Herzmuskelschädigung und den Leberveränderungen dar. Im wesentlichen konnten dabei vier Stadien beobachtet werden:

1. In den ersten 1 - 2 Stunden nach der Injektion lassen sich im Herzmuskel zunächst elektronenmikroskopisch, dann auch lichtoptisch herdförmige regressive Muskelzellveränderungen in der inneren, d.h. der endocardnahen Schicht des linken Ven-

trikels nachweisen. In der Leber bildet sich gleichzeitig allmählich eine feintropfige Verfettung aus, die in der Intermediärzone beginnt und dann auf die Läppchenperipherie übergreift.

2. 3 - 4 Stunden nach der Injektion treten auch in der inneren Schicht des rechten Herzventrikels herdförmige Nekrobiosen auf. In der Leber läßt sich dann eine zentrale Blutstauung und ein Übergang in eine diffuse Leberverfettung beobachten.

3. Nach 8 - 12 Stunden tritt in den geschädigten Herzmuskelbezirken ein nekrotischer Zerfall der Muskelzellen ein. In der Leber sind zu diesem Zeitpunkt die zentrale Blutstauung ebenso wie die Verfettung am stärksten ausgebildet. Gleichzeitig ist eine Abnahme der cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren in den Leberzellen zu beobachten.

4. In den nächsten Tagen und Wochen werden die Defekte im Herzmuskel zunächst durch eine Wucherung ortsständiger Mesenchymzellen ersetzt. Über ein zellreiches Granulationsgewebe entstehen kleinere Narben. In der Leber bildet sich die zentrale Blutstauung zurück. Die Verfettung schwindet zunächst in den zentralen Läppchenabschnitten, dann in der Läppchenperipherie und schließlich auch in der Intermediärzone. Die Leberzellen weisen wieder einen normalen Gehalt an cytoplasmatischen Ribonucleinsäuren auf.

4. Wie ist die Verfettung der Leberzellen zu erklären?

Im allgemeinen sind vier Möglichkeiten als Ursachen für die Verfettung in Betracht zu ziehen:

Eine Fettphanerose, d.h. ein Sichtbarwerden maskierten Fettes durch Auflösung von Fett-Eiweißkomplexen.
Eine Steatosis saginativa durch ein gesteigertes Fettangebot.
Eine Steatosis regressiva in Verbindung mit einer primären Leberzellschädigung.
Eine Steatosis retentiva, bei der die Fettverarbeitung durch die Leberzellen gestört ist.

Bei der Fettphanerose handelt es sich um Vorgänge, die vornehmlich bei autolytischen, selten auch bei nekrobiotischen Zell-

veränderungen auftreten. Hierfür ergaben sich keinerlei mor= phologische Hinweise.

Um eine Steatosis saginativa ausschließen zu können, wurden von allen Versuchstieren Blutausstriche angefertigt und nach Peltier mit Phosphin III R zur Lipiddarstellung gefärbt und fluoreszenzmikroskopisch untersucht, da erfahrungsgemäß eine nennenswerte Lipämie auf diese Weise zu erfassen ist. Bei un= seren Versuchen konnten lediglich bereits normalerweise vor= handene Chylomikronen festgestellt werden. Für eine deutliche Lipaemie ergaben sich in keinem Fall Anhaltspunkte.

Eine Steatosis regressiva tritt besonders nach Vergiftungen auf. Es wäre durchaus denkbar, daß Aludrin - insbesondere bei einer Dosis von 75 mg/kg Körpergewicht - eine primäre Leber= zellschädigung herbeiführen kann. Dagegen spricht aber einer= seits die Tatsache, daß trotz mehrmaliger Injektionen im Ab= stand von 2 oder 24 Stunden regelmäßig eine Rückbildung der Verfettung parallel zu den reparativen Vorgängen im Herzmus= kel nachgewiesen werden konnte. Zum anderen wurde die Leber nach experimentellen Herzinfarkten - also ohne jede Aludrin= verabfolgung - untersucht. Sie zeigte nahezu identische Ver= änderungen.

Bei der Steatosis retentiva sind die Leberzellen morphologisch intakt. Sie können allerdings durch ein Darniederliegen des Fettstoffwechsels (u.a. Sauerstoffmangel, Glycogenmangel) das normal angebotene Fett nicht in der üblichen Weise verarbeiten. Es liegt also eine energetische Insuffizienz vor. Bei dieser Sachlage ist anzunehmen, daß bei der vorliegenden Versuchsan= ordnung eine cardiale Insuffizienz hervorgerufen wird, die zu= nächst zu einer Blutstauung im kleinen und dann im großen Kreislauf, sowie zu einer allgemeinen Hypoxämie führt. In der Leber wird sich also erstens die Strömungsverlangsamung in den Sinusoiden und zweitens die Hypoxämie bemerkbar machen. Beide Faktoren dürften zusammen als Hauptursache der Leberzellver= fettung anzusehen sein. Dies wird auch durch die morphologi= schen Befunde unterstrichen, die zeigen, daß die Leberverfet= tung stets dann besonders deutlich ausgeprägt ist, wenn im

Herzmuskel die regressiven Veränderungen ihren Höhepunkt er= reicht haben.

Während das Entstehen einer Leberverfettung nach einer hohen Aludrindosis somit verständlich ist, stößt eine Erklärung der Lokalisation und des Ablaufes der Verfettung auf Schwierig= keiten. Weit verbreitet ist die Meinung, daß eine Störung der intrazellulären Fettverarbeitung (Steatosis retentiva) durch eine zentrale Leberverfettung gekennzeichnet ist (ALTMANN 1949, BÜCHNER 1939, CLARCE 1950, KETTLER 1958, LINZBACH 1960, MEESSEN 1937, MOSCHKOWITZ 1952, POPPER 1961 und PREISSNER 1949), wäh= rend bei einer Steatosis regressiva häufiger die Läppchenperi= pherie befallen ist (PREISSNER 1949, SACHS 1940).

Wie die Versuchsergebnisse zeigen, beginnt die Leberverfettung nach einer hohen Aludringabe in der intermediären Zone, greift bald auf die Läppchenperipherie und dann auch auf die Zentren über. Später schwinden die Fettablagerungen zuerst in den zen= tralen Läppchenanteilen, dann in der Peripherie und erst ver= hältnismäßig spät in der Intermediärzone.

Prüft man genauer die Publikationen über die Leberverfettung, so zeigt sich, daß auch von anderen Autoren bei einem Sauer= stoffmangel und einer Blutstauung der Leber bei Versuchstieren, aber auch in der menschlichen Leber eine periphere Verfettung (FISCHER 1922, ROSIN 1927 und von SCHRÖTER 1902) oder eine Verfettung der Intermediärzonen (KETTLER 1958, SCHLICHT 1955) beobachtet werden konnte, ohne daß hierfür eine befriedigende Erklärung abgegeben wurde.

Wir möchten deshalb annehmen, daß bei der Ratte die Resorption des über die Blutbahn angebotenen Fettes hauptsächlich durch die in der intermediären und peripheren Läppchenzone angeord= neten Leberzellen erfolgt, während normalerweise die Zellen im Läppchenzentrum an der Fettresorption nicht oder doch weniger beteiligt sind. Dementsprechend wird sich eine Störung der Fettverarbeitung zuerst in der intermediären und peripheren Zone durch das Auftreten von intrazellulären Fettröpfchen be= merkbar machen und hier auch am längsten nachweisbar bleiben.

Die Auffassung konnte in der Zwischenzeit durch noch unveröffentlichte Experimente untermauert werden. Dabei zeigte sich nach intravenösen Injektionen von Fettemulsionen, daß bei der Ratte zuerst die intermediären und peripheren Läppchenzentren verfetten und erst im Anschluß daran auch Fett in den zentralen Läppchenanteilen nachweisbar wird.

Ob die geschilderten Befunde nur für Ratten gelten oder ein allgemeines Prinzip darstellen, können wir zur Zeit noch nicht beantworten.

Die übrigen Befunde sind unter Berücksichtigung des Themas unwichtig und können vernachlässigt werden. Über die Ursache für die vorübergehende Abnahme des cytoplasmatischen Ribonucleinsäuregehaltes der Leberzelle läßt sich noch keine verbindliche Aussage machen. Dieser Befund wurde auch von POPPER (1961) bei Leberverfettungen beschrieben und als Begleiterscheinung dieser Soffwechselstörung gedeutet.

Man kann also aufgrund der vorliegenden Ergebnisse feststellen:

1. Durch eine hohe Aludrininjektion entsteht bei Ratten eine kurzfristige Störung des Herz- und Kreislaufsystems, die sich am Herzen als Coronarinsuffizienz auswirkt und zu entsprechenden morphologischen Veränderungen in beiden Herzventrikeln führt.

2. In deutlicher Abhängigkeit zu den morphologischen Herzmuskelveränderungen tritt eine Leberzellverfettung und eine Stauung in den zentralen Läppchenanteilen auf. Die Verfettung beginnt in den intermediären Zonen, greift auf die Peripherie und kurz danach auch auf die Zentren über. Sie schwindet zuerst in den Zentren, dann in der Peripherie und schließlich auch in den intermediären Abschnitten.

3. Die Leberverfettung nach einer kurzfristigen Coronarinsuffizienz wird als Störung der intrazellulären Fettverarbeitung (Steatosis retentiva) gedeutet. Als Ursache wird ein Sauerstoffmangel angenommen, der durch eine verminderte Herzleistung bedingt ist.

V. Zusammenfassung:

Durch hohe Aludrininjektionen gelingt es, bei der Ratte eine kurzfristige Coronarinsuffizienz zu erzeugen, die im Herzmuskel herdförmige Untergänge in den endocardnahen Schichten beider Ventrikel entstehen läßt.

Die dadurch verursachte Verminderung der Herzleistung - insbesondere die des rechten Ventrikels - wirkt sich auf die Leber aus. Neben einer zentralen Blutstauung tritt eine Verfettung ein, die in den intermediären Zonen beginnt und sich dann auf die Läppchenperipherie und die Zentren ausdehnt. Diese Verfettung ist dann am deutlichsten, wenn im Herzmuskel ein nekrotischer Zerfall der geschädigten Muskelzellen zu beobachten ist. Mit dem Beginn reparativer Vorgänge im Myocard bildet sich die Verfettung zurück. Dies ist zuerst in den zentralen Läppchenanteilen, dann in der Peripherie der Fall. Am längsten bleiben Zellen der Intermediärzonen verfettet.

Die Leberverfettung wird vermutlich durch einen leichten Sauerstoffmangel ausgelöst und als Steatosis retentiva gedeutet. Der unterschiedliche Befall einzelner Läppchenabschnitte wird damit erklärt, daß bei der Ratte normalerweise eine Fettresorption bevorzugt in der intermediären und peripheren Läppchenzone erfolgt und diese Abschnitte dementsprechend zuerst verfetten.

Literaturverzeichnis

ALTMANN,H.W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem O_2- Mangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen. Frankf. Zschr. Path.60, 376-494, 1949.

-- Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. In: Hdb. allg. Path.II/1, 419-612, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

ARMSTRONG,J.A.: Histochemical differentiation of nucleic acids by means of incluced-fluorescence. Exper. Cell. Res.11, 640-643, 1956.

AVIADO,D.M., A.L.WNUCK and E.J. DE BEER: Cardiovascular effekts of bronchodilatators: Epinephrine, Ephedrine, Pseudoephedrine, Isoproterenol, Methoxyphenamine and Isoprophenamine. J. Pharmacol. Exper. Therap. Baltimore, 122, 406-417, 1958.

BECKER,V.: Geweblich gebundener Sauerstoffmangel. Klin. Wschr. 1954, 577-584.

-- u. D.NEUBERT: Entstehung der hydropisch vakuolären Zellentartung. Beitr. path. Anat.120, 319-354, 1959.

BERTALANFFY,L.F., BICKIS,J.: Identification of cytoplasmatic basophilia (ribonucleic acids by fluoreszenz microscopic). J. Histochem. Cytochem.4, 481-493, 1956.

BOLCK,F.: Verdauungstrakt und die großen Drüsen. In: Hdb. allg. Path.III/2, 44-362, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.

BÜCHNER,F.: Die Koronarinsuffizienz. Verlag v.Th.Steinkopff, Dresden und Leipzig 1939.

-- Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydation. In: Hdb. allg. Path.IV/2, 569-650, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

-- Allgemeine Pathologie des Blutkreislaufes. In: Hdb. allg. Path.V/1, 791-920, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.

CHAPPEL,C.I., G.RONA, T.BALAZS, R.GAUDRY: Severe myocardial necrosis produced by Isoproterenol in the rat. Arch. internat. pharmacodyn. therap.122, 123-128, 1959.

CLARKE, M.T.W.: Centrilobulär hepatic necrosis following cardiac infarction. Amer. J.Path.26,249-255, 1950.

EGELI,E.S.: Die Leber bei Herzerkrankungen. Sem. hôp., Paris 1956, 538-544.

EGER,W.: Eiweißtrockensubstanz und Verfettung der menschlichen

Leber in Beziehung zum histologischen Bild. Virchows Arch. path. Anat.315, 147-158, 1948.

-- Zur Pathologie des zentralen und peripheren Funktions= feldes des Leberläppchens. Zbl. allg. Path.91, 255-267, 1954.

FISCHER,B.: Experimentelle Untersuchungen über die blasige Entartung der Leberzelle und die Wasservergiftung der Zelle im allgemeinen. Frankf. Zschr. Path.18, 201-252, 1922.

HARASZTI,A., P.ENDERS: Leberschaden bei sec. Schock und aku= ter Herzinsuffizienz. Acta morph. Acad. Sci. hung.9, 343-356, 1960.

HARTMANN, F., U.FLECK: Vergleichende chemische und histologi= sche Analyse der Leberverfettung. Klin. Wschr.1952, 652-654.

HECHT,A., G.KORB, H.DAVID: Vergleichende histochemische, fluo= rescenzmikroskopische und elektronenmikroskopische Unter= suchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes bei der Ratte. Virchows Arch. path. Anat.334, 267-284, 1961.

HESSE,W.: Untersuchungen über das Bild der vakuoligen Degene= ration in der Leber. Beitr. path. Anat.107, 173-186, 1942

HÜBNER,G., W.BERNHARD: Das submikroskopische Bild der Leber= zelle nach temporärer Durchblutungssperre. Beitr. path. Anat. 125, 1-30, 1961.

KAUFMANN,N., T.L.GAVAN, R.W.HILL: Experimental myocardial in= farktion in the rat. Arch. Path.67, 482-488, 1959.

KETTLER,H.L.: Über die vakuolige Degeneration der Leberzellen. Virchows Arch. path. Anat.315, 587-640, 1948.

-- Untersuchungen über die Genese von Leberzellnekrosen. Virchows Arch. path. Anat.316, 525-574, 1949.

-- Die blasige Entartung der Leber- und Nierenepithelien. Verh. Dtsch. path. Ges.34, 333-336, 1950.

-- Zur Pathogenese hydropischer Zellveränderungen in Leber und Niere. Virchows Arch. path. Anat.321, 326-354, 1952.

-- Parenchymschädigung der Leber. Erg. allg. Path.37, 1-206, 1954.

-- Die Leber. In: Kaufmann, Lehrbuch der speziellen patho= logischen Anatomie. II/2, 913-1260, Verlag Walter de Gruyter & Co Berlin, 1958.

-- u. G.BENEKE: Wirkung experimentell gestauten Pfortader= blutes auf die Leber. Virchows Arch. path. Anat.334, 528-549, 1961.

KNAUFF,H.G., W.SCHRAMM: Zur Frage morphologischer Äquivalente der histotoxischen Hypoxydose. Frankf. Zsch. Path.67, 308-336, 1955.

KORB,G.: Licht- und fluoreszenzmikroskopische Befunde am Herzmuskel bei der akuten Leuchtgasvergiftung. Dtsch. Zschr. gerichtl. Med.52, 357-368, 1962.

-- u.G.KNORR: Vergleichende licht- und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen frischer Herzmuskelschädigungen beim Menschen. Virchows Arch. path. Anat.335, 159-164, 1962.

-- u.V.TOTOVIC: Licht- und fluoreszenzmikroskopische Befunde nach einer akuten, kurzfristigen Coronarinsuffizienz. Virchows Arch. path. Anat.336, 475-484, 1963.

KORB,G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Aludrin (Isoproterenolsulfat)-Schädigung des Herzmuskels. Virchows Arch. path. Anat.(im Druck).

KRUG,A.: Der Frühnachweis des Herzinfarktes durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel mit Indikatorpapier. Virchows Arch. path. Anat.338, 339-341, 1965.

LANDS,A.M., V.L.NASH, H.M.McCARTHY, H.R.GRANGER: The pharmacology of N-alkyl homologues of Epinephrine. J. Pharmacol. Exper. Ther.90, 110-119, 1947.

LINZBACH,A.J.: Pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz. In: Hdb. inn. Med.IX/1, 706-800, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.

LOEWY,A.:Wirkung der Hyperämie auf die Folge der Luftverdünnung an der Leber und Niere. Virchows Arch. path. Anat. 294, 702-705, 1935.

LUFT,U.C.: Irreversible Organveränderungen durch Hypoxämie im Unterdruck. Beitr. path. Anat.98, 323-334, 1936.

-- Irreversible hypoxämische Organveränderungen bei alten und jungen Tieren im Unterdruck. Beitr. path. Anat.99, 351-368, 1937.

LYTHY,F.: Über Lebernekrosen bei Endocarditis. Virchows Arch. path. Anat.254, 849-879, 1925.

MAJNO,G., M.la GATTUTA, T.E.THOMPSEN: Cellular death and necrosis. Chemical, physical and morphologic changes in rat liver. Virchows Arch. path. Anat.333, 421-465, 1960.

MANZINI,C.: Über die vakuolige Degeneration der Leberzelle. Virchows Arch. path. Anat.318, 445-450, 1950.

MEESSEN,H.: Coronarinsuffizienz nach Histamincollaps und nach orthostatischem Collaps. Beitr. path. Anat.99, 329-350, 1937.

MEIER-RUGE,W., P.EBERT: Verfettungsform der menschlichen Le= ber und ihre Ätiologie. Verh. Dtsch. Ges. Path.46, 220-222, 1962.

MOLLER,K.O.: Pharmakologie. BennoSchwabe u. Co. Verlag, Basel-Stuttgart 1961.

MOSCHCOWITZ,E.: The morphology and pathogenesis of cardiac fibrosis of the liver. Ann. Int. Med. 36, 933-955, 1952.

MÜLLER,E., W.ROTTER: Über histologische Veränderungen beim akuten Höhentod. Beitr. Path. Anat. 107, 156-172, 1942.

NEORAL,L., A.KOLIN, R.KODOUSEK, KVASNCKA: Beitrag zur Kennt= nis der Frühstadien der experimentalen Myocardischämie. Zbl. allg. Path. 99, 239-244, 1959.

OPITZ,E.: Der Zellstoffwechsel in seiner Beziehung zur Zell= struktur. Verh. Dtsch. Ges. Path. 33, 18-35, 1949.

PAUL,O., F.VAWTER, A.SCHWEITZER, G.HASS: Pathological changes in congestive heart failure. Arch. Path. 64, 363-381, 1957.

PICHOTKA,J.: Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentodes. Beitr. path. Anat. 107, 117-155, 1942.

POPPER,H., F.SCHAFFNER: Die Leber: Struktur und Funktion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961.

PREISSNER,M.: Systematische Untersuchungen über die Ätiologie der zentralen Leberverfettung unter besonderer Berück= sichtigung der Beziehung zur Herzmuskeltigerung. Vir= chows Arch. path. Anat. 327, 283-299, 1949.

ROMEIS,B: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. Verlag von R.Oldenbourg, München und Berlin 1943

RONA,G., C.I.CHAPPEL, T.BALAZS, R.GAUDRY: An infarct-like myo= cardial lesion and other toxic manifestations produced by Isoproterenol in the rat. Arch. Path. 67, 443-455, 1959.

RONA,G., D.S.KAHN and C.I.CHAPPEL: Study on the healing of cardiac necrosis in the rat. Amer. J. Path. 39, 473-498, 1961.

RÖSSLE,R.: Über die Lokalisation des Fettes in der Leber. Verh. Dtsch. Ges. Path. 11, 17-19, 1907.

ROSCHLAU,G.: Fluoreszenzmikroskopische Befunde an der Ratten= leber nach akuter Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Virchows Arch. path. Anat. 336, 122-131, 1962.

ROSIN,A.: Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luftverdünnung. I. Mitteilung. Beitr. path. Anat. 76, 153-180, 1927.

-- Morphologische Organveränderungen beim Leben unter Luft=
verdünnung. II. Mitteilung. Beitr. path. Anat. 80, 622-
639, 1928.

ROTHE,G.: Beitrag zur Frage der zentralen Lebernekrose.
Frankf. Zschr. Path. 51, 1-13, 1938.

SACHS,H.W.: Über Leberverfettung. Virchows Arch. path. Anat.
307, 253-280, 1940.

SCHLICHT,I.: Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der
Leberverfettung bei Hunger und Sauerstoffmangel. Virchows
Arch. path. Anat. 326, 568-581, 1955.

SCHLÜTZ,G.O.: Zum Problem der Vakuolenbildung in den zentralen
Leberläppchen zugleich ein neues Verfahren der Leber=
durchströmung. Ärztl. Forschg. 8, I/78, 1954.

SCHRÖTER v.,H.: Über Schädigung des Organismus bei Verminde=
rung des äußeren Luftdruckes. Verh. Dtsch. Ges. Path. 5,
410-414, 1902.

SCHÜMMELFEDER,H., K.J.EBSCHNER, E.KROGH: Die Grundlagen der
differenten Fluorochromierung von Ribo- und Desoxyribonuc=
leinsäure mit Acridinorange. Naturwissenschaften 44, 467-
468, 1957.

SCHUMACHER,H.H.: Experimentelle Untersuchungen zur Kreislauf=
optik der Leber. Verh. Dtsch. Ges. Path. 37, 329-332, 1953

SHERLOCK,S.: The liver in heart failure. Brit. Heart J. 13,
273-293, 1951.

UHER,V.: Ein Beitrag zur trüben Schwellung. Beitr. path. Anat.
102, 544-553, 1939.

ULRICH,H.: Organverfettung bei Sauerstoffmangel und Hunger.
Frankf. Zschr. Path. 52, 80-98, 1938.

WÄTJEN: Zentrale Läppchennekrose der Leber und Allergie. Verh.
Dtsch. Ges. Path. 30, 148-162, 1937.

WINTERSCHEIDE,L.C., R.A.BRUCE, J.B.BLUMENBERG and K.A.MERRENDI=
NO.: Effect of isoproterenol on carbohydrate metabolism
of isolated canine heart. Circulation Res. 12, 76-84, 1963.

ZIMMERMANN,H., G.TETZLAFF: Funktionelle histologische und hi=
stochemische Veränderungen an Niere und Leber von Ratten
im Unterdruckexperiment. Frankf. Zschr. Path. 71, 82-94,
1961.

Lebenslauf.

Am 30.6.1939 wurde ich als Tochter des Kaufmanns O.Voigt und seiner Ehefrau I.Voigt geb. Kölbach in Marburg/Lahn geboren. Die Schulausbildung erfolgte vom Herbst 1946 bis 1959 auf der Freien Waldorfschule in Marburg/Lahn. Dort legte ich am 12. März 1959 das Abitur ab. Im Sommersemester 1959 studierte ich zunächst an der Universität in Freiburg Philologie, wechselte darauf im Herbst 1959 das Studienfach und begann im Winterse= mester 1959/60 ebenfalls in Freiburg mit dem Medizinstudium. Nach dem Sommersemester legte ich in Freiburg das Vorphysikum ab. Dann bestand ich nach 3 weiteren Semestern an der Univer= sität in Marburg 1962 das Physikum. Das 6. und 7. Semester war ich wieder in Freiburg und anschließend in Marburg einge= schrieben und meldete mich im Februar 1965 zum Staatsexamen. Am 23.8.1965 beendete ich mein Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Do= zenten

in Freiburg: Bätzner, Bilger, Bopp, Brauer, Büchner, Creutz= feld, Eschler, Fischer, Goerttler, Haas, Hahlbrock, Heilmeyer, Keller, Koehler, Kraus, von Kügelgen, Lüttringhaus, Mey, Oehl= kers, Rehm, Rose, Schirmeister, Schmidt, Schmidt, Schubothe, Wendt, Wimhöfer, Wöhler;

in Marburg: Berendes, Braun-Falco, Bücher, Dölle, Gedigk, Golenhofen, Hamm, Hartmann, Hensel Hildebrandt, Huber, Jakob, Lang, Linneweh, Lübbers, Mann, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Oksche, Overbeck, Petry, Rohen, Salfeld, Sauer, Schiff, Schmid, Schmitz, Schölmerich, Schwaiger, Siess, Straub, Streicher, Würterle.